

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-59839

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	7/48		A 6 1 K	7/48
	7/00			7/00
				C
				H
				X
				W

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-239702

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月21日

(71) 出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72) 発明者 今堀 篤子

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

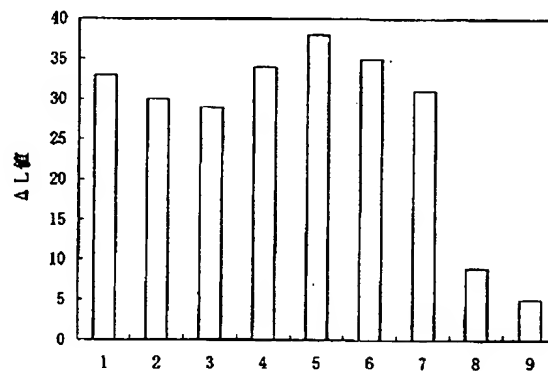
(74) 代理人 小川 篤子

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【目的】グルタチオンの経皮及び細胞膜透過性を高めて、表皮基底層に有効に到達させることを可能とし、皮膚の色黒、シミ、ソバカス、或いは日焼けによる色素沈着を改善し、また抗酸化作用を増強して酸化反応に基づく皮膚の老化を防止又は予防し、かつ皮膚刺激性が低く、安全でさらに安定である皮膚外用剤を提供する。

【構成】酸化型及び還元型グルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類から選ばれた1又は2種以上を配合して成る。また酸化型グルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類から選ばれた1種又は2種以上と還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) 及び/又は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸 (NADPH) とを併用して成る。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類から選ばれる化合物の1種又は2種以上を配合してなる皮膚外用剤。

【請求項2】酸化型グルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類から選ばれる化合物の1種又は2種以上と、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)及び/又は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸(NADPH)とを併用してなる皮膚外用剤。

【請求項3】アミノ酸が、タウリン、γ-アミノ酪酸、ピログルタミン酸、グリシン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸から選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】酸化型及び還元型グルタチオンのアルキルエステルのアルキル基若しくはアルケニル基の炭素数が、1～12までの炭素原子を含むことを特徴とする請求項1～請求項3に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】酸化型及び還元型グルタチオンのアルキルエステルのアルキル基若しくはアルケニル基の炭素数が、1～6までの炭素原子を含むことを特徴とする請求項1～請求項3に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】皮膚外用剤が化粧料であることを特徴とする請求項1～請求項6に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、皮膚の色黒、シミ、ソバカス、或いは日焼けによる色素沈着を改善し、また抗酸化作用及びこれに基づく皮膚の老化を防止又は予防し、かつ皮膚刺激性が低く安全でさらに安定である皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、酸化型及び還元型グルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類から選ばれた1種又は2種以上を配合してなる皮膚外用剤、或いは酸化型グルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類から選ばれた1種又は2種以上と還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)及び/又は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸(NADPH)とを併用してなる皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】還元型グルタチオンは、生体内の酸化還元系に参与し生体内で活性酸素種を捕捉する抗酸化作用、SH酵素などいろいろの酵素を活性化すると共に、\*

\*補酵素としても作用すること、またメルカプツール酸抱合等の解毒反応にも関与し、さらにチロシナーゼの活性及び生合成を阻害することが知られている。そのため、還元型グルタチオンを配合した皮膚外用剤は、老化防止作用と美白作用を合わせ持つ有効な製剤として期待されている。

【0003】また、酸化型グルタチオンは、生体内でNADHやNADPHを水素供与体として、グルタチオンリダクターゼの作用を受けて還元型グルタチオンに変化し、生理活性を発揮することが知られている。

【0004】しかしながら、酸化型或いは還元型グルタチオン(以下グルタチオン類と略す)は、水溶性の性質を有しているために、経皮透過性及び細胞膜透過性が低く、有効な美白作用及び抗酸化作用を発現させるためにはかなり高濃度を外用剤基剤中に配合する必要がある。そこで、グルタチオン類の分子中のカルボキシル基を低級アルコールでアルキルエステル化することにより脂溶性を付与し、配合した皮膚化粧料が提案されている(特公昭48-1505)。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚刺激性や副作用の問題がなく、安全且つ安定で、非常に優れた美白効果及び老化防止効果を発揮する皮膚外用剤を提供することを目的とする。すなわち、美白効果及び老化防止効果を有するグルタチオン類の経皮及び細胞膜透過性を高めて、表皮基底層に有効に到達させることを可能とするものである。

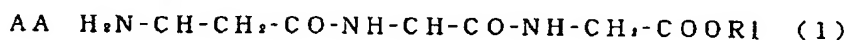
## 【0006】

【課題を解決するための手段】従って本発明においては、グルタチオン類の経皮及び細胞膜透過性を高めるため、グルタチオン類誘導体の検討を行った。その結果、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を配合することにより、これらの経皮及び細胞膜透過性は顕著に高まり、同一配合量におけるチロシナーゼ活性或いは生合成阻害作用及び抗酸化作用が驚くほど向上することを見出した。従って皮膚外用剤基剤に対する前記グルタチオン類のエステルの配合量は少量でよく、外用剤の製剤安定性に及ぼす影響も小さく、さらに皮膚刺激の発生等安全性上の問題もない。

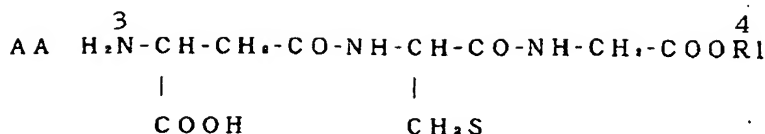
【0007】本発明で用いられる、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類は、式(1)及び式(2)で表される化合物で、

## 【0008】

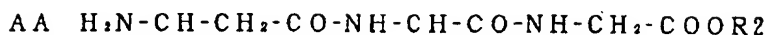
## 【化1】



## 【化2】



(2)



AAは、上記エステル類と塩を形成するアミノ酸であり、R1は炭素数1～12のアルキル基、R2は水素基若しくは炭素数1～12のアルキル基である。

【0009】エステル類と塩を形成するアミノ酸は、水溶性及び生理学的相溶性の面からグリシン、アラニン、アスパラギン酸及びグルタミン酸のような天然のα-アミノ酸、ピログルタミン酸、γ-アミノ酪酸及びタウリンが例示される。

【0010】また、アルキルエステルを形成するアルキル基の炭素数は、1～12が好ましく、水溶性及び脂溶性の面から1～6が特に好ましい。またアルキル基若しくはアルケニル基は直鎖状であっても分岐を有してもかまわない。

【0011】本発明で用いられる、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類は、例えば特表平6-509817に記載された方法で製造することができる。すなわち、グルタチオンアルキルエステルを水中でアミノ酸で処理した後、減圧下で溶媒を除去し、得られた反応生成物をアルコールで沈殿させて単離することによって製造することができる。このようにして得られた塩は、そのままでも、冷エタノール又は他の有機溶媒で洗浄して用いてもよい。さらに、この塩において、結晶水若しくはエタノールを含んでもよい。

【0012】

【発明の実施の形態】上記の酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を通常の皮膚外用剤基剤中に配合して皮膚外用剤とする。配合量は、製剤中の有効濃度や製剤の安定性等を考慮して0.001～10重量%程度が適当である。外用剤の形態としては、ローション、乳剤、クリーム、軟膏等、種々の形態をとることができる。また、化粧水、美容液、乳液、クリーム等の老化防止用及び美白用化粧料としても提供することができる。

【0013】また、酸化型グルタチオンのエステルを配合した場合は、水素供与体であるNADH及び/又はNADPHと併用することにより、前記の生理活性がさらに高められることを見出した。

【0014】

【作用】本発明で用いる酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類のメラニン色素白色化作用、チロシナーゼ活性阻害作用及びチロシナ

\*一ゼ合成阻害作用について以下に示す。作用を測定した化合物を表1にまとめて示した。比較のため、酸化型グルタチオン及び還元型グルタチオンを用いて同様に作用の測定を行った。

【0015】

【表1】

	グルタチオン類
作用例1	還元型グルタチオンエチルエステル タウリン塩
作用例2	還元型グルタチオンメチルエステル γ-アミノ酪酸塩
作用例3	還元型グルタチオンエチルエステル ピログルタミン酸塩
作用例4	還元型グルタチオンプロピルエステル グリシン塩
作用例5	還元型グルタチオンイソプロピルエステル アラニン塩
作用例6	酸化型グルタチオンエチルエステル グルタミン酸塩 + NADH
作用例7	酸化型グルタチオンイソプロピルエステル アスパラギン酸塩 + NADP
比較例1	酸化型グルタチオン
比較例2	還元型グルタチオン

【0016】メラニン色素白色化作用は、グルタチオン類を精製水に溶解した後、適当量の培地にて希釈して試料とした。マウスB16メラノーマ細胞の懸濁液（細胞数50,000程度）に添加し、3日間培養を行った後、細胞を分離し、測色して評価した。グルタチオン類を添加せず同様に処理した系を対照としてL値の差を求め、図1に示した。グルタチオンを添加した系と比較して、グルタチオンアルキルエステルのアミノ酸との塩類を添加した系では、L値の差が3倍以上大きくなっており、グルタチオンアルキルエステルをアミノ酸塩として配合することにより、細胞膜透過性が向上しメラニン色素白色化作用が顕著に上昇した。

【0017】チロシナーゼ活性阻害作用は、グルタチオン類を精製水に溶解して試料とし、酵素溶液としてチロシナーゼ（50,000units, シグマ社製）を精製水で600倍希釈したものを、チロシン50mgを精製水100mlに溶解して基質溶液として評価した。グルタチオン類は、最終濃度が1.0μM～100mMの範囲で段階的に変化するように添加した。

【0018】酵素反応は、試料溶液2ml、1/15Mリン酸緩衝液（pH6.8）2ml、基質溶液0.5ml、酵素溶液0.5mlを混合し、37℃にて1時間インキュベートして行われた。反応後475nmにおける

吸光度 (As) を測定した。さらに試料溶液の代わりに精製水を添加した系、及び基質溶液の代わりに精製水を添加した系において同様に反応させ、それぞれの場合における吸光度 (Ab及びA0) を測定した。チロシナーゼ\*

\* 活性阻害率は数式(1)により求めた。

【0019】

【数1】

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率 (\%)} = \frac{A_b - A_s}{A_b - A_0} \times 100 \dots (1)$$

【0020】チロシナーゼ生合成阻害作用の評価は次のようにして行った。グルタチオン類の水溶液をマウスB16メラノーマ細胞 (細胞数50,000程度) に添加し、3日間培養を行った後、以下の方法により細胞中のチロシナーゼ活性を測定した。すなわち、1/15Mリン酸緩衝液 (pH6.8) 2mlに1.0重量%のドーパ水溶液0.5ml及び培養細胞液0.5mlを混合し、37℃にて1時間インキュベートした後、405nm※

※mにおける吸光度 (As) を測定した。対照として溶媒の精製水のみを同様に添加して培養し、同様に培養細胞液とドーパ水溶液とをインキュベートして吸光度 (Ab) を測定し、数式(2)によりチロシナーゼ生合成阻害率を求めた。グルタチオン類は、最終濃度が1.0μM〜100mMの範囲で段階的に変化するように添加した。

【0021】

【数2】

$$\text{チロシナーゼ生合成阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{A_s}{A_b}\right) \times 100 \dots (2)$$

【0022】各試料について、ドーズレスポンス曲線を作成し、50%阻害濃度 (ID50) を求めて、表2にまとめて示した。表2において、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類のチロシナーゼ活性阻害作用及びチロシナーゼ生合成阻害作用についてのID50は、エステル化していないグルタチオン類の場合の1/211から1/62及び1/85から1/29となり、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を添加することにより、同一濃度で添加した場合、チロシナーゼ活性阻害作用及びチロシナーゼ生合成阻害作用は大幅に向上する。

【0023】

【表2】

	チロシナーゼ活性 阻害作用 (ID50)	チロシナーゼ生合成 阻害作用 (ID50)
作用例1	3.4 μM	9.5 μM
作用例2	2.1 μM	8.5 μM
作用例3	2.8 μM	5.3 μM
作用例4	1.8 μM	4.8 μM
作用例5	2.4 μM	8.5 μM
作用例6	1.9 μM	5.8 μM
作用例7	2.7 μM	7.1 μM
比較例1	210 μM	280 μM
比較例2	380 μM	410 μM

【0024】酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類の活性酸素種による細胞★

実施例 乳液

- |                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| (1) スクワラン                   | 5.0 (重量%) |
| (2) 白色ワセリン                  | 2.0       |
| (3) ミツロウ                    | 0.5       |
| (4) ソルビタンセスキオレエート           | 0.8       |
| (5) ポリオキシエチレンオレイルエーテル(20EO) | 1.2       |
| (6) 1,3-ブチレングリコール           | 5.0       |
| (7) 酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキル    |           |

★傷害防御作用は、ヒト線維芽細胞に活性酸素種を曝露し、その際の細胞生存率を指標として評価できる。培養したヒト線維芽細胞に、グルタチオン類のエステルを用させた後、洗浄し、ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ系にて活性酸素種 (スーパーオキシド及びヒドロキシラジカル) を曝露した。曝露後の細胞生存率はMTT還元法により測定した。

【0025】なおMTT還元法は、細胞のミトコンドリア内に存在する脱水素酵素が基質に作用して生じるNADHにより、系に添加したMTT (2-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-3,5-ジフェニルテトラゾリウム プロミド) のテトラゾリウム環が開環することを利用する測定方法である。テトラゾリウム環の開環により青色のフォルマザンが生成するので、これを560nmにおける吸光度測定により定量する。

【0026】その結果、図2に示すように、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類で処理した場合は、70〜85%の良好な細胞生存率を示した。これに対し、エステル塩化していないグルタチオン類で処理した場合は、30%未満の低い細胞生存率を示した。

【0027】

【実施例】さらに、本発明について実施例により詳細に説明する。

【0028】

若しくはアルケニルエステルとアミノ酸との塩類 1.0  
及びNADPH, NADH

(8) 精製水	59.0
(9) カルボキシビニルポリマー1.0重量%水溶液	20.0
(10) 水酸化カリウム	0.1
(11) エタノール	5.0
(12) パラオキシ安息香酸メチル	0.2
(13) 香料	0.2

(1)～(5)の油相成分を混合し75℃に加熱して溶解、均一化する。一方(6)～(8)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱し、前記の油相成分を添加して予備乳化する。(9)を添加した後ホモキサーにて均一に乳化し、(10)を加えてpHを調整する。冷却後40℃にて、(12)、(13)の成分を(10)に溶解して添加、混合、均一化する。

【0029】上記乳液に配合した酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を、表3に示す。また還元型グルタチオン及び酸化型グルタチオンとNADPH或いはNADHを配合したものを比較例とした。

【0030】

【表3】

	グルタチオン類
実施例1	還元型グルタチオンエチルエステル タウリン塩
実施例2	還元型グルタチオンメチルエステル アミノ酸塩
実施例3	還元型グルタチオンエチルエステル ピログルタミン酸塩
実施例4	還元型グルタチオンプロピルエステル グリシン塩
実施例5	還元型グルタチオンイソプロピルエ スアロニン塩
実施例6	酸化型グルタチオンエチルエステル グルタミン酸塩 + NADH
実施例7	酸化型グルタチオンイソプロピルエ スアロニン塩 + NADP
比較例8	還元型グルタチオン
比較例4	酸化型グルタチオン NADPH
比較例5	酸化型グルタチオン NADH
比較例6	酸化型グルタチオン

【0031】皮膚の老化防止効果(しわ発生防止効果)ヘアレスマウス5匹を一群とし、各群について本発明の実施例及び比較例をそれぞれ1日1回背部に塗布し、1 J/平方cm/週のUVAを50週間照射し、しわの発生状況を経時的に肉眼観察により評価した。しわの発生状況は、「発生せず;0点」、「微小なしわがわずかに発生;1点」、「軽微なしわが明確に発生;2点」、「中程度のしわが発生;3点」、「深いしわが発生;4点」として点数化し、各群の平均点を算出した。その際、精製水を塗布した群を対照とした。

\*【0032】使用試験

10 皮膚の弾性の低下及びシミ、ソバカス、日焼け等の色素沈着を主な症状として有するパネラー20名を一群とし、各群にそれぞれ実施例及び比較例をブラインドにて顔面及び手に使用させ、皮膚弾性及び色素沈着の変化を観察し、評価した。使用期間は4月から10月の6カ月間とした。皮膚弾性については、「上昇」、「やや上昇」、「変化なし」、「低下」の4段階で、美白効果については、「改善」、「やや改善」、「変化なし」の3段階にて評価をし、各評価を得たパネラー数にて結果を示した。

20 【0033】

【表4】

	経過時間(週)					
	0	10	20	30	40	50
対照	0.25	0.55	0.90	1.22	2.43	3.58
実施例1	0.14	0.14	0.22	0.35	0.65	0.98
2	0.17	0.23	0.31	0.43	0.88	1.07
3	0.18	0.15	0.25	0.37	0.75	0.89
4	0.18	0.20	0.31	0.42	0.98	1.05
5	0.13	0.17	0.22	0.32	0.68	0.88
6	0.11	0.19	0.20	0.35	0.65	0.90
7	0.14	0.18	0.21	0.32	0.69	0.87
比較例3	0.21	0.38	0.69	1.01	2.45	2.95
4	0.24	0.38	0.74	1.06	2.55	2.97
5	0.25	0.40	0.75	1.15	2.57	3.02
6	0.26	0.41	0.78	1.19	2.70	3.04

30

【0034】皮膚の老化防止効果の結果を表4に示した。老化防止効果測定結果より、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を配合した実施例においては、いずれもしわの発生が顕著に抑制されており、UVAを50週間照射した後においても、各群とも微小なしわの発生を認めただけであった。これに対してエステル塩としないグルタチオン類を配合した比較例3～6においては、対照に比べ若干のしわ発生抑制効果は認められるが、いずれにおいても明確なしわの形成が見られ、形成されたしわはほぼ中程度の深さにまで達していた。

【0035】

【表5】

	皮膚弾性				美 白		
	上昇	特上昇	変化率	低下	改善	特改善	変化率
実施例1	15	4	0	0	16	4	0
2	14	5	1	0	12	8	0
3	16	4	0	0	14	6	0
4	15	3	2	0	13	7	0
5	18	2	0	0	18	2	0
6	17	2	1	0	17	3	0
7	15	4	1	0	15	5	0
比較例3	0	8	12	0	0	12	8
4	0	7	13	0	0	11	9
5	0	5	15	0	0	10	10
6	0	5	14	1	0	10	10

【0036】表5に示した使用試験結果から明らかなように、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を配合した実施例を使用したパネラーは全員皮膚弾性の上昇及び色素沈着の改善が認められた。これに対し、比較例3～6を使用したパネラーは、弾性がやや上昇したパネラーもいるが、明確に上昇の認められたパネラーはおらず、美白効果に関しても、はっきりと改善が認められたパネラーはおらず、40～50%のパネラーで変化を認めなかった。以上の結果より、酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステ\*

\*とアミノ酸との塩類を配合することにより、酸化型グルタチオン及び還元型グルタチオンを配合した場合と比較して、老化防止効果及び美白効果が飛躍的に向上していることがわかる。

【0037】なお、上記の使用期間において、いずれの実施例を使用した群においても、痛み、痒み等の皮膚刺激やアレルギー反応等の皮膚症状を訴えたパネラーはいなかった。また、乳化状態の悪化や配合成分の沈降、変質等も認められなかった。

【0038】

#### 実施例8 液状皮膚外用剤

(1)グリセリン	20.0(重量%)
(2)プロピレングリコール	10.0
(3)ポリオキシエチレン(5EO)硬化ヒマシ油	2.0
(4)精製水	61.7
(5)エタノール	5.0
(6)パラオキシ安息香酸メチル	0.3
(7)還元型グルタチオンエチルエステルタウリン塩	1.0

(1)～(7)の成分を順次添加し、混合、均一化する。 ※ ※【0039】

#### 実施例9 美容液

(1)グリセリン	5.0(重量%)
(2)プロピレングリコール	4.0
(3)還元型グルタチオンメチルエステル	1.0
γ-アミノ酪酸塩	
(4)精製水	79.9
(5)エタノール	10.0
(6)パラオキシ安息香酸メチル	0.1

(1)～(6)の成分を順次添加し、混合、均一化する。 ★40★【0040】

#### 実施例10 W/O乳化型クリーム

(1)ミツロウ	3.0(重量%)
(2)吸着精製ラノリン	5.0
(3)スクワラン	20.0
(4)固形パラフィン	2.0
(5)マイクロクリスタリンワックス	5.0
(6)アジピン酸ヘキシルデシル	10.0
(7)セスキオレイン酸ソルビタン	3.5
(8)ポリオキシエチレン(50EO)硬化ヒマシ油	1.0
(9)1,3-ブチレングリコール	5.0

1 1

1 2

(10)還元型グルタチオンエチルエステルピログルタミン酸塩 1. 0

(11)精製水 39. 3

(12)パラオキシ安息香酸メチル 0. 2

(13)エタノール 5. 0

(1)~(8)の油相成分を混合し75℃に加熱して溶解、均一化する。一方(9)~(11)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱し、前記の油相成分に添加してホモキサ\*

\*一にて均一に乳化する。冷却後40℃にて、(12)の成分を(13)に溶解して添加、混合、均一化する。

【0041】

実施例 O/W型乳剤性軟膏

(1)白色ワセリン 25. 0(重量%)

(2)ステアリルアルコール 15. 0

(3)ラウリル硫酸ナトリウム 1. 0

(4)パラオキシ安息香酸ブチル 0. 3

(5)精製水 57. 7

(6)酸化型グルタチオンイソプロピルエステル 0. 95

アスパラギン酸塩

(7)NADPH 0. 05

(1)~(4)の油相成分を混合し75℃に加熱して溶解、均一化する。75℃に加熱した(5)に油相成分を添加して乳化する。冷却後40℃にて、(6)、(7)の成分を添加、混合、均一化する。

【0042】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、少量の酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類を配合することにより、非常に優れた美白効果及び老化防止効果を発揮する皮膚外用剤を提供することができる。本発明に係る皮膚外用剤においては、有効成分であるグルタチオン類が良好に表皮、真皮及び表皮基底層のメラノサイトに到達でき、低濃度の配合で優れた老化防止効果及び美白効果を示す。従って、皮膚刺激性や感作性の発現するおそれがない。

※ンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類、グルタチオン類のメラニン色素白色化作用を示す図である。

【図2】本発明で用いる酸化型及び還元型のグルタチオンのアルキルエステルとアミノ酸との塩類、グルタチオン類の活性酸素種による細胞傷害防御作用を示す図である。

【符号の説明】

1. 作用例1

2. 作用例2

3. 作用例3

4. 作用例4

5. 作用例5

6. 作用例6

7. 作用例7

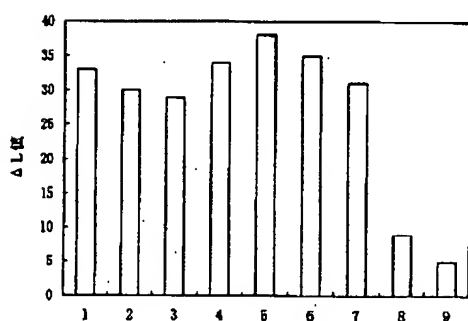
8. 比較例1

9. 比較例2

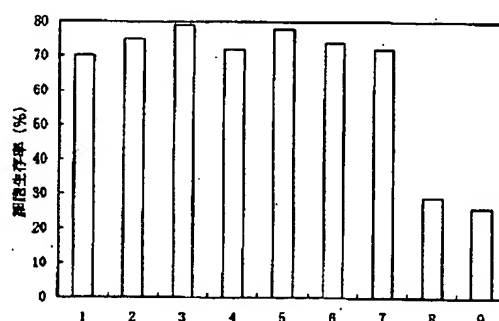
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明で用いる酸化型及び還元型のグルタチオ※

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/195	A E D		A 6 1 K 31/195	A E D
	A G A			A G A
31/215	A D S		31/215	A D S
31/70	A G Z		31/70	A G Z
38/00	A D A		37/02	A D A

DERWENT-ACC-NO: 1998-212704  
DERWENT-WEEK: 199819  
COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: External dermatological agent for preventing e.g  
skin ageing -  
comprises salts of oxidised and reduced form of glutathione  
alkyl ester and  
amino acids, optionally in addition to reduced form of  
nicotinamide adenine  
di:nucleotide (phosphate)

PATENT-ASSIGNEE: NOEVIR KK[NOEVN]

PRIORITY-DATA: 1996JP-0239702 (August 21, 1996)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES	MAIN-IPC	
JP 10059839 A	March 3, 1998	N/A
008	A61K 007/48	

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP10059839A	N/A	1996JP-0239702
August 21, 1996		

INT-CL (IPC): A61K007/00; A61K007/48 ; A61K031/195 ;  
A61K031/215 ;  
A61K031/70 ; A61K038/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP10059839A

BASIC-ABSTRACT: External dermatological agent comprises one  
or more compounds  
selected from salts of oxidised and reduced form of  
glutathione alkyl ester (I)  
and amino acid (AA), optionally in addition to reduced form  
nicotinamide  
adenine dinucleotide (NADH) and/or reduced form  
nicotinamide adenine  
dinucleotide phosphate (NADPH). (I) are preferably  
glutathione 1-12  
(especially 1-6)C alkyl ester and (AA) are preferably one  
or more of taurine,  
gamma -aminobutyric acid, pyroglutamic acid, glycine,

alanine, aspartic acid or  
glutamic acid.

MORE SPECIFICALLY - The salts of oxidised and reduced form  
of (I) and (AA) are  
of formula (I') and (II'). R1 = 1-12C alkyl; and R2 = H or  
1-12C alkyl.

USE -The agent ameliorates the skin from darkness, spots,  
freckles or  
pigmentation after sun-burn, protects or prevents aging of  
the skin by  
antioxidant activity.

ADVANTAGE - The agent efficiently transports glutathione or  
its salt into the  
epidermis, dermis and melanocyte of the epidermal basal  
layer and is low in  
irritability to the skin, safe and stable. (I) exhibits  
excellent aging  
prevention and excellent skin-whitening effect when applied  
in small amounts.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/2

TITLE-TERMS:

EXTERNAL DERMATOLOGY AGENT PREVENT SKIN AGE COMPRISE SALT  
OXIDATION REDUCE FORM  
GLUTATHIONE ALKYL ESTER AMINO ACID OPTION ADD REDUCE FORM  
NICOTINAMIDE ADENINE  
DI NUCLEOTIDE PHOSPHATE

DERWENT-CLASS: B05 D21 E19

CPI-CODES: B04-C01; B07-D03; B10-A09B; B10-B02D; B10-B02J;  
B14-N17; B14-R01;  
D08-B09A; D09-E; E07-D03; E10-A09B8; E10-B02;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

H1	H100	H181	H4	H498	H9	J0	J014	J1	J171
J2	J271	J3	J372	M210	M211	M212	M213	M214	M215
M216	M220	M221	M222	M223	M224	M225	M226	M231	M232
M233	M272	M281	M311	M312	M321	M322	M332	M342	M343
M349	M381	M393	M416	M431	M620	M782	M903	M904	P943

Markush Compounds

199819-11701-M

Chemical Indexing M3 \*01\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 H4 H498 H9 J0 J014 J1 J171  
J2 J271 J3 J372 M210 M211 M212 M213 M214 M215  
M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232  
M233 M272 M281 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M343  
M349 M381 M393 M416 M431 M620 M782 M903 M904 P943

Markush Compounds

199819-11701-M

Chemical Indexing M2 \*02\*

Fragmentation Code

H1 H101 H182 J0 J014 J1 J172 J173 J2 J271  
J272 J3 J373 K0 K2 K224 M210 M211 M212 M213  
M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226  
M231 M232 M233 M272 M281 M282 M311 M312 M322 M323  
M332 M342 M343 M349 M381 M393 M416 M431 M620 M782  
M903 M904 P943 V0 V902 V911 V921

Markush Compounds

199819-11702-M

Chemical Indexing M3 \*02\*

Fragmentation Code

H1 H101 H182 J0 J014 J1 J172 J173 J2 J271  
J272 J3 J373 K0 K2 K224 M210 M211 M212 M213  
M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226  
M231 M232 M233 M272 M281 M282 M311 M312 M322 M323  
M332 M342 M343 M349 M381 M393 M416 M431 M620 M782  
M903 M904 P943

Markush Compounds

199819-11702-M

Chemical Indexing M2 \*03\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 M280 M312 M321  
M331 M340 M342 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782  
M903 M904 M910 P943

Specific Compounds

01210M

Registry Numbers

1210U

Chemical Indexing M3 \*03\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 M280 M312 M321  
M331 M340 M342 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782  
M903 M904 M910 P943

Specific Compounds  
01210M  
Registry Numbers  
1210U

Chemical Indexing M2 \*04\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 M280 M311 M321  
M342 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904  
M910 P943

Specific Compounds

00104M

Registry Numbers

0104U

Chemical Indexing M3 \*04\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 M280 M311 M321  
M342 M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904  
M910 P943

Specific Compounds

00104M

Registry Numbers

0104U

Chemical Indexing M2 \*05\*

Fragmentation Code

B615 B702 B713 B720 B797 B815 B832 D011 D019 D931  
F011 F012 F013 F014 F015 F019 F113 F199 F432 H1  
H100 H123 H2 H202 H4 H404 H424 H8 J0 J011  
J3 J311 K0 L8 L812 L819 L821 L834 L943 M280  
M311 M322 M342 M373 M392 M411 M431 M511 M523 M530  
M540 M782 M903 M904 M910 P943 V0 V762 V801

Specific Compounds

00169M

Registry Numbers

0169U

Chemical Indexing M3 \*05\*

Fragmentation Code

B615 B702 B713 B720 B797 B815 B832 D011 D019 D931  
F011 F012 F013 F014 F015 F019 F113 F199 F432 H1  
H100 H123 H2 H202 H4 H404 H424 H8 J0 J011  
J3 J311 K0 L8 L812 L819 L821 L834 L943 M280  
M311 M322 M342 M373 M392 M411 M431 M511 M523 M530  
M540 M782 M903 M904 M910 P943

Specific Compounds

00169M

Registry Numbers  
0169U

Chemical Indexing M2 \*06\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 K0 K4 K431 M280 M312 M321 M332  
M342 M383 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910  
P943

Specific Compounds

00828M

Registry Numbers

0828U

Chemical Indexing M3 \*06\*

Fragmentation Code

H1 H100 H181 K0 K4 K431 M280 M312 M321 M332  
M342 M383 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910  
P943

Specific Compounds

00828M

Registry Numbers

0828U

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0104U; 0169U ; 0828U ;  
1210U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1998-067203